



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 44 07 139 A 1

⑮ Int. Cl.⁶:
C 07 D 211/20

C 07 D 211/16
C 07 D 409/12
C 07 D 409/06
A 23 K 1/165
C 07 B 43/04
C 07 B 41/04
C 07 B 41/06
C 07 B 43/06
A 61 K 31/445
// C07D 409/12
(C07D 211:20)

DE 44 07 139 A 1

⑰ Anmelder:

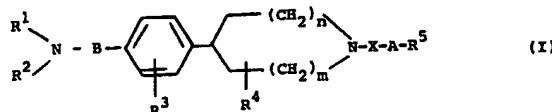
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

⑰ Erfinder:

Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach,
DE; Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400
Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael,
Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Hallermayer,
Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88437 Maselheim, DE

⑯ Aryl-1-azacycloalkane und deren Salze, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie Verfahren zu ihrer Herstellung

⑯ Die Erfindung betrifft Aryl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel



in der
n, m, A, B, X und R¹ bis R⁵ wie im Anspruch 1 definiert sind,
deren Isomeren, Isomerengemische und deren Salze, welche
wertvolle Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine
inhibitorische Wirkung auf die Cholesterolsynthese ausüben.

DE 44 07 139 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Aryl-1-azacycloalkane, deren Salze mit physiologisch verträglichen organischen und anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthetase dar, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase, eines Schlüsselenzyms der Cholesterolsynthetase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, Hypercholesterolemien und der Atherosklerose. Weitere mögliche Anwendungsgebiete ergeben sich für die Behandlung von hyperproliferativen Haut- und Gefäßerkrankungen, Tumoren, Gallensteinleiden sowie von Mykosen.

Verbindungen, die in die Cholesterolsynthetase eingreifen, sind für die Behandlung einer Reihe von Krankheitsbildern von Bedeutung. Hier sind vor allem Hypercholesterolemien und Hyperlipidämien zu nennen, die Risikofaktoren für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen und ihrer Folgeerkrankungen wie beispielsweise koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und Gangrän darstellen.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterol-Spiegel als Hauptrisikofaktor für das Entstehen atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Umfangreiche klinische Studien haben zu der Erkenntnis geführt, daß durch Erniedrigung des Serumcholesterols das Risiko, an koronaren Herzkrankheiten zu erkranken, verkleinert werden kann (Current Opinion in Lipidology 2(4), 234 [1991]). Da der größte Teil des Cholesterols im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, stellt die Hemmung der Biosynthese einen besonders attraktiven Weg dar, den erhöhten Cholesterolspiegel zu senken.

Daneben werden als weitere mögliche Anwendungsgebiete von Cholesterolsynthetasehemmern die Behandlung hyperproliferativer Haut- und Gefäßerkrankungen sowie von Tumorerkrankungen, die Behandlung und Prophylaxe von Gallensteinleiden sowie der Einsatz bei Mykosen beschrieben. Hierbei handelt es sich im letzten Fall um einen Eingriff in die Ergosterolsynthetase in Pilzorganismen, welche weitgehend analog der Cholesterolsynthetase in Säugerzellen verläuft.

Die Cholesterol- bzw. die Ergosterolsynthetase verläuft, ausgehend von Essigsäure, über eine größere Zahl von Reaktionsschritten. Dieser Vielstufenprozeß bietet eine Reihe von Eingriffsmöglichkeiten, von denen als Beispiele genannt seien:

Für die Inhibition des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Synthase werden β -Lactone und β -Lactame mit potentieller antihypercholesterolämischer Wirkung erwähnt (siehe J. Antibiotics 40, 1356 [1987], US-A-47 51 237, EP-A-04 62 667, US-A-49 83 597).

Inhibitoren des Enzyms HMG-CoA-Reduktase stellen 3,5-Dihydroxycarbonsäuren vom Mevinolintyp und deren 8-Lactone dar, deren Vertreter Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin in der Therapie von Hypercholesterolemien Verwendung finden. Weitere mögliche Anwendungsgebiete dieser Verbindungen sind Pilzinfektionen (US-A-43 75 475, EP-A-01 13 881, US-A-51 06 992), Hauterkrankungen (EP-A-03 69 263) sowie Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen (US-A-51 06 992; Lancet 112, 1154–1156 [1992]). Die Hemmung der Proliferation glatter Muskelzellen durch Lovastatin ist beschrieben in Car diovasc. Drugs. Ther. 5, Suppl. 3, 354 [1991].

Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase sind z. B. Isoprenoid-(phosphinylmethyl) phosphonate, deren Eignung zur Behandlung von Hypercholesterolemien, Gallensteinleiden und Tumorerkrankungen beschrieben ist in EP-A-04 09 181 sowie J. Med. Chemistry 34, 1912 [1991], ferner die Squalenstatine mit cholesterolsenkender und antimykotischer Wirkung (J. Antibiotics 45, 639–647 [1992] und J. Biol. Chemistry 267, 11 705–11 708 [1992]).

Als Inhibitoren des Enzyms Squalen-Epoxidase sind bekannt Allylamine wie Naftifin und Terbinafin, die als Mittel gegen Pilzerkrankungen Eingang in die Therapie gefunden haben, sowie das Allylamin NB-598 mit antihypercholesterolämischer Wirkung (J. Biol. Chemistry 265, 18 075–18 078, [1990]) und Fluorsqualen-Derivate mit hypocholesterolämischer Wirkung (US-A-50 11 859). Des weiteren sind Piperidine und Azadecaline mit potentieller hypocholesterolämischer und/oder antifungaler Wirkung beschrieben, deren Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt ist und welche Squalenepoxidase- und/oder 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase-Inhibitoren darstellen (EP-A-04 20 116, EP-A-04 68 434, US-A-50 84 461 und EP-A-04 68 457).

Beispiele für Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase sind Diphenylderivate (EP-A-04 64 465), Aminoalkoxybenzol-Derivate (EP-A-04 10 359) sowie Piperidin-Derivate (J. Org. Chem. 57, 2794–2803, [1992]), die eine antifungale Wirkung besitzen. Des weiteren wird dieses Enzym in Säugetierzellen durch Decaline, Azadecaline und Indanderivate (WO 89/08 450, J. Biol. Chemistry 254, 11 258–11 263 [1981], Biochem. Pharmacology 11, 1955–1964 [1988] und J 64 003 144), ferner durch 2-Aza-2,3-dihydrosqualen und 2,3-Epiminoqualen (Biochem. Pharmacology 34, 2765–2777 [1985]), durch Squalenoid-Epoxid-Vinylether (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1988, 461) und 29-Methyliden-2,3-oxidosqualen (J. Amer. Chem. Soc. 113, 9673–9674 [1991]) inhibiert.

Schließlich sind als Inhibitoren des Enzyms Lanosterol-14 α -Demethylase noch Steroidderivate mit potentieller antihyperlipämischer Wirkung zu nennen, die gleichzeitig das Enzym HMG-CoA-Reduktase beeinflussen (US-A-50 41 432, J. Biol. Chemistry 266, 20 070–20 078 [1991], US-A-50 34 548). Außerdem wird dieses Enzym durch die Antimykotika vom Azol-Typ inhibiert, welche N-substituierte Imidazole und Triazole darstellen. Zu dieser Klasse gehören beispielsweise die auf dem Markt befindlichen Antimykotika Ketoconazol und Fluconazol.

Die Verbindungen der nachfolgenden allgemeinen Formel I sind neu. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß sie sehr wirksame Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase (Internationale Klassifizierung: EC5.4.99.7) darstellen.

Das Enzym 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase katalysiert einen Schlüsselschritt der Cholesterol- bzw.

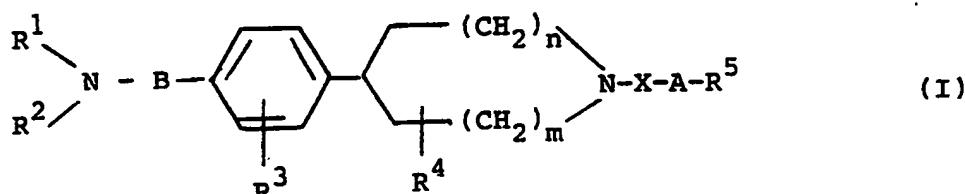
Ergosterol-Biosynthese, nämlich die Umwandlung des 2,3-Epoxisqualens in das Lanosterol, die erste Verbindung mit Steroidstruktur in der Biosynthekaskade. Inhibitoren dieses Enzyms lassen gegenüber Inhibitoren früherer Biosyntheseschritte, wie beispielsweise HMG-CoA-Synthase und HMG-CoA-Reduktase, den Vorteil der höheren Selektivität erwarten, da die Inhibition dieser frühen Biosyntheseschritte zur Abnahme biosynthetisch gebildeter Mevalonsäure führt und dadurch auch die Biosynthese der mevalonsäureabhängigen Substanzen Dolichol, Ubichinon und Isopentenyl-t-RNA negativ beeinflussen kann (vgl. J. Biol. Chemistry 265, 18 075–18 078 [1990]).

Bei Inhibition von Biosyntheseschritten nach der Umwandlung von 2,3-Epoxisqualen in Lanosterol besteht die Gefahr der Anhäufung von Intermediärprodukten mit Steroidstruktur im Organismus und der Auslösung dadurch bedingter toxischer Effekte. Dies ist beispielsweise für Triparanol, einem Desmosterol-Reduktase-Inhibitor, beschrieben. Diese Substanz mußte wegen Bildung von Katarakten, Ichthyosis und Alopecia vom Markt genommen werden (zitiert in J. Biol. Chemistry 265, 18 075–18 078 [1990]).

Wie bereits eingangs dargelegt sind Inhibitoren der 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase vereinzelt in der Literatur beschrieben. Die Strukturen dieser Verbindungen sind jedoch völlig verschieden von der Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen der nachstehend genannten allgemeinen Formel I.

Die Erfindung betrifft die Bereitstellung von antihypercholesterolemischen Substanzen, die zur Behandlung und Prophylaxe der Atherosklerose geeignet sind und, im Vergleich zu bekannten Wirkstoffen, durch eine bessere antihypercholesterolemiche Wirkung bei erhöhter Selektivität und damit erhöhter Sicherheit ausgezeichnet sind. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen auf Grund ihrer hohen Wirksamkeit als Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase auch die Ergosterol-Biosynthese im Pilzorganismus inhibieren können, sind sie auch zur Behandlung von Mykosen geeignet.

Die Aryl-1-azacycloalkane der vorliegenden Erfindung und ihre Salze besitzen die allgemeine Formel I. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Form von Enantiomeren, Diastereomeren oder deren Gemischen vorliegen.



In der allgemeinen Formel I bedeuten

n die Zahlen 1 oder 2,

m die Zahlen 0 oder 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylengruppe mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkinylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen, eine Alkoxy- oder durch eine Alkylcarbonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann, durch eine Alkoxycarbonyloxygruppe, wobei die vorstehend erwähnten Substituenten nicht in Position 1 der Alkylengruppe gebunden sein können und zwei dieser Reste nicht an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sein können, sowie durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, oder

R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Ring eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,

R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylengruppe,

R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Alkylengruppe, durch ein oder zwei Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Tetrahydronaphthyl- oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Alkylengruppe substituierte Thienylgruppe,

wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten, und wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkylen- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I,

in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an die Phenylgruppe gebunden ist,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

5 R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen, eine Alkoxy- oder durch eine Alkylcarbonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann, durch eine Alkoxycarbonyloxygruppe, wobei die vorstehend erwähnten Substituenten nicht in Position 1 der Alkylgruppe gebunden sein können und zwei dieser Reste nicht an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sein können, sowie durch eine Aminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, oder

10 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholino-gruppe,

R³ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,

R⁴ ein Wasserstoffatom,

15 R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch ein 1 oder 2 Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten, wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten, und wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können, deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.

20 Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

n die Zahl 1,

m die Zahl 1,

A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

25 B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an die Phenylgruppe gebunden ist,

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

R¹ die Methyl- oder Ethylgruppe,

30 R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe, oder eine Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Hydroxygruppe nicht in Position 1 der Alkylgruppe gebunden sein kann,

R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom,

35 R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten, und deren Salze,

insbesondere jedoch die Verbindungen

(1) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin,

40 (2) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(3-hydroxypropyl)methylaminomethylphenyl]piperidin,

(3) = 4-(4-Aminocarbonylmethyl-methylaminomethylphenyl)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,

(4) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(2-hydroxyethyl))methylaminoethyl]phenyl]piperidin,

(5) = 4-[4-(2-Aminocarbonylmethyl-methylaminoethyl)phenyl]-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,

(6) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(3-hydroxypropyl))methylaminoethyl]phenyl]piperidin,

45 (7) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]piperidin,

(8) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin,

(9) = 1-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin

und deren Salze.

50

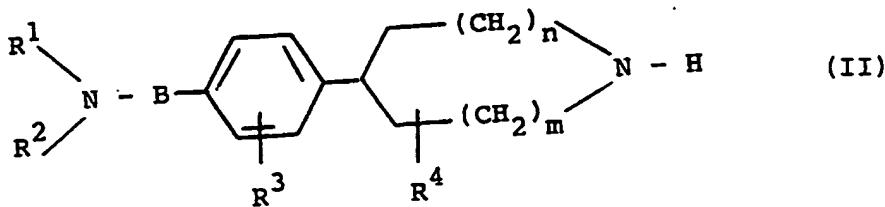
Herstellungsmethoden

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

55 a) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 7-gliedrigen Ring, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Ring eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, darstellen, B eine Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist, bedeutet:

60 Durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II,

65



10

in der
 R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, in dem im Fall eines 6- oder 7-gliedrigen Rings eine Methylenegruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, darstellen,
 B eine Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist, bedeutet und
 n, m, R³ und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind,
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

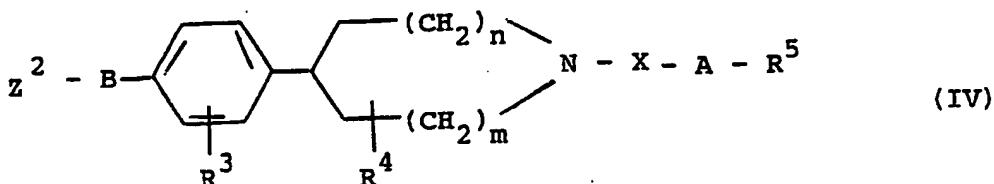
15

R⁵-A-X-Z¹ (III)

20

in der
 A, X und R⁵ die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen und
 Z¹ eine reaktive Austrittsgruppe wie z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder die Imidazolidgruppe bedeutet.
 Bedeutet Z¹ ein Halogenatom, werden die Umsetzungen in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie Diethylether, Toluol, Methylenchlorid und dergleichen, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -50°C und 50°C und in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, z. B. eines tertiären Amins, Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, durchgeführt. Dabei können nicht nur die freien Amine der allgemeinen Formel II eingesetzt werden, sondern auch deren Salze, aus denen in situ die Amine durch geeignete Basen, z. B. tertiäre organische Amine, freigesetzt werden können.
 Bedeutet Z¹ den Imidazolidrest, werden die Umsetzungen vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Xylool oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur der Reaktionsmischung durchgeführt.
 b) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Methylen- oder Ethylengruppe bedeutet:
 Durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel IV,

25



35

in der
 n, m, A, X und R³ bis R⁵ wie eingangs erwähnt definiert sind,
 B die Methylen- oder Ethylengruppe bedeutet und
 Z² eine reaktive Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe bedeutet,
 mit einem Amin der allgemeinen Formel V

40



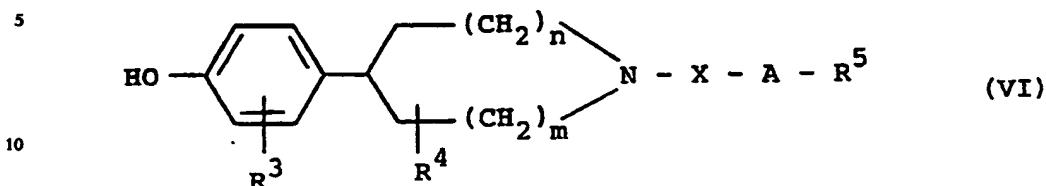
50

in der
 R¹ und R² wie eingangs erwähnt definiert sind.
 Die Umsetzung wird zweckmäßigerverweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, tert.Butanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder in einem Gemisch der vorstehend erwähnten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder eines schwer alkylierbaren tert.Amins, wie z. B. N-Ethyldiisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 0 und 40°C, durchgeführt.

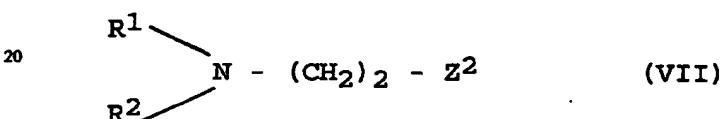
55

60

c) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen B die Ethylenoxygruppe bedeutet:
Durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel VI,



15 in der
n, m, A, X und R³ bis R⁵ wie eingangs definiert sind,
mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel VII,

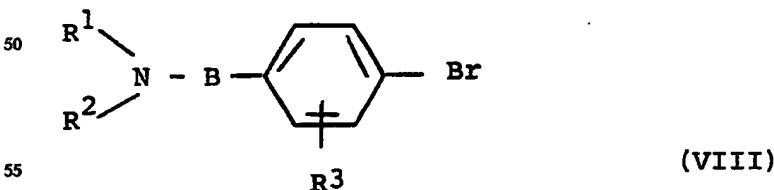


25 in der
R¹ und R² wie eingangs definiert sind und
Z² eine reaktive Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, oder eine
Sulfonyloxygruppe bedeutet.
30 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol, tert.Butanol,
Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder in einem Gemisch der vorstehend erwähnten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder eines schwer alkylierbaren tert.Amins, wie z. B. N-Ethylidiisopropylamin, bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 0 und 40°C, durchgeführt.

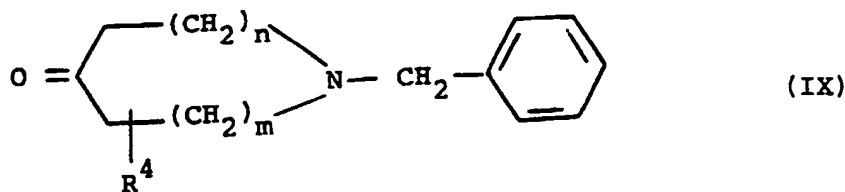
35 Die nach den vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden, z. B. Kristallisation, Destillation oder Chromatographie reinigen und isolieren.
 Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I gewünschtenfalls in ihre Säure-additionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Ausgangsmaterialien:

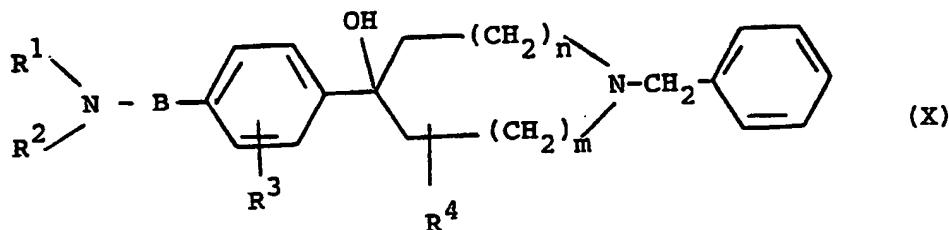
45 Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich darstellen, indem zunächst eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,



in der B und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind,
in die entsprechende lithiumorganische Verbindung überführt wird, diese anschließend mit einer Verbindung der
Formel IX,

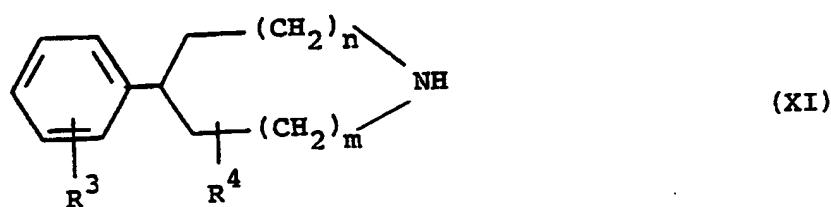


in der n, m und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind,
umgesetzt wird zu einer entsprechenden Verbindung der Formel X.

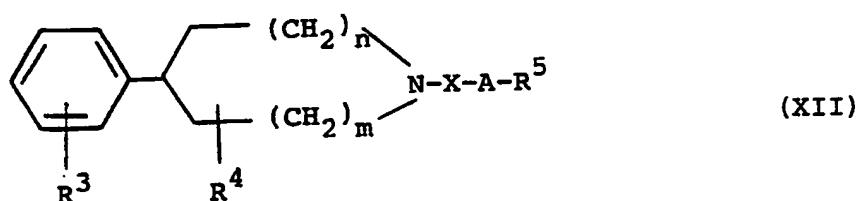


Durch Wasserabspaltung und nachfolgende Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von Edelmetallkatalysatoren werden die Verbindungen der Formel II erhalten.

Verbindungen der Formel IV, in der B die Methylengruppe und Z² ein Chloratom darstellt, lassen sich erhalten, indem zunächst eine Verbindung der Formel XI,

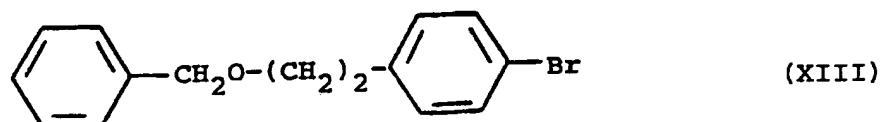


in der
n, m, R³ und R⁴ wie eingangs erwähnt definiert sind,
durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel V, in der R⁵, A, X und Z¹ wie vorstehend definiert sind, in
eine entsprechende Verbindung der Formel XII

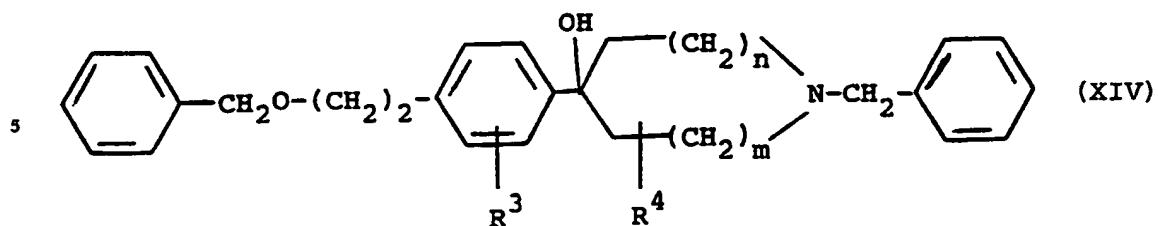


überführt wird und diese der Chlormethylierungsreaktion unterworfen wird.

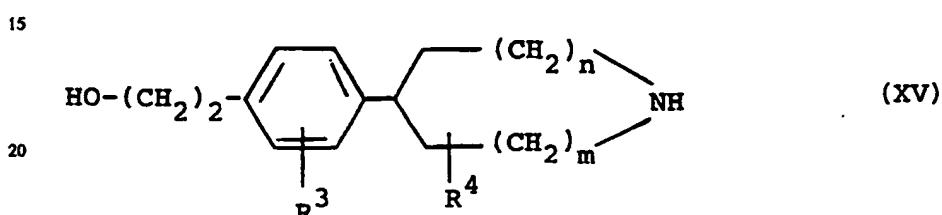
Verbindungen der Formel IV, in der B die Ethylengruppe und Z² eine Sulfonyloxygruppe darstellt, lassen sich erhalten, indem zunächst eine Verbindung der Formel XIII



in die entsprechende lithiumorganische Verbindung überführt wird und diese mit einer Verbindung der vorstehend definierten Formel IX umgesetzt wird zu der entsprechenden Verbindung der Formel XIV,

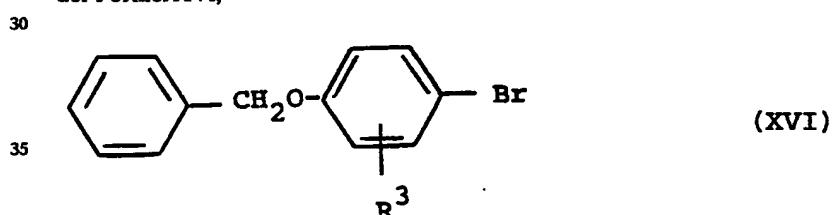


diese anschließend durch Wasserabspaltung und hydrogenolytische Entfernung des Benzylrestes unter gleichzeitiger Hydrierung der gebildeten Doppelbindung in die entsprechende Verbindung der Formel XV,



25 überführt wird, welche wiederum mit einer Verbindung der vorstehend definierten Formel III N-acyliert und abschließend durch Behandeln mit einem Sulfonylhalogenid in die Verbindung der Formel IV umgewandelt wird.

Die Ausgangsverbindungen der Formel VI erhält man auf analoge Weise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XVI,



40 in der
 R^3 wie eingangs erwähnt definiert ist,
mit einer Verbindung der vorstehend definierten Formel IX, gefolgt von Wasserabspaltung, katalytischer Hydrierung und N-Acylierung mit einer Verbindung der vorstehend definierten Formel III.

45 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterolsynthese, insbesondere Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase dar. Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung und Prophylaxe von Hyperlipidämien, insbesondere der Hypercholesterolemie, der Hyperlipoproteinämie und der Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens, Gangrän und andere.

50 Zur Behandlung dieser Erkrankungen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I dabei entweder alleine zur Monotherapie eingesetzt werden oder in Kombination mit anderen cholesterin- oder lipidsenkenden Substanzen zur Anwendung gelangen, wobei die Verbindungen vorzugsweise als orale Formulierung, gegebenenfalls auch in Form von Suppositorien als rektale Formulierung verabreicht werden können. Als Kombinationspartner kommen dabei beispielsweise in Frage:

- 55 — gallensäurebindende Harze wie z. B. Cholestyramin, Cholestipol und andere,
— Verbindungen, die die Cholesterolresorption hemmen, wie z. B. Sitosterol und Neomycin,
— Verbindungen, die in die Cholesterolsynthese eingreifen, wie z. B. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren wie Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin und andere,
60 — Squalen-Epoxidaseinhibitoren wie beispielsweise NB 598 und analoge Verbindungen sowie
— Squalen-Synthetaseinhibitoren wie beispielsweise Vertreter der Klasse der Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate und Squalostatin.

Als weitere mögliche Kombinationspartner sind noch zu erwähnen die Klasse der Fibrate, wie Clofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil und andere, Nikotinsäure, ihre Derivate und Analoga wie beispielsweise Acipimox sowie Probucol.

Des Weiteren sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen. Cholesterin ist ein essentieller Zellbestandteil

und muß für die Zellproliferation, d. h. Zellteilung, in ausreichender Menge vorhanden sein. Die Inhibierung der Zellproliferation durch Inhibierung der Cholesterolsynthese ist am Beispiel der glatten Muskelzellen mit dem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor des Mevinolintyps Lovastatin, wie eingangs erwähnt, beschrieben.

Als Beispiele für Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation zusammenhängen sind zunächst Tumorerkrankungen zu nennen. In Zellkultur- und in-vivo-Experimenten wurde gezeigt, daß die Senkung des Serumcholesterols oder der Eingriff in die Cholesterolsynthese durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren das Tumorgewachstum vermindert (*Lancet* 112, 1154–1156 [1992]). Die erfundungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind deshalb aufgrund ihrer cholesterolsynthetaseinhibitorischen Wirkung potentiell für die Behandlung von Tumorerkrankungen geeignet. Sie können dabei alleine oder zur Unterstützung bekannter Therapieprinzipien Verwendung finden.

Als weitere Beispiele sind hyperproliferative Hauterkrankungen wie beispielsweise Psoriasis, Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Keratosis und Keratinisierungsstörungen zu nennen. Der hier verwendete Ausdruck "Psoriasis" bezeichnet eine hyperproliferativ-entzündliche Hauterkrankung, die den Regulierungsmechanismus der Haut verändert. Insbesondere werden Läsionen gebildet, die primäre und sekundäre Veränderungen der Proliferation in der Epidermis, entzündliche Reaktionen der Haut und die Expression regulatorischer Moleküle wie Lymphokine und Entzündungsfaktoren beinhalten. Psoriatische Haut ist morphologisch durch einen verstärkten Umsatz von Epidermizellen, verdickte Epidermis, abnormale Keratinisierung entzündlicher Zellinfiltrate in die Dermischicht und polymorphonukleäre Leukozyteninfiltration in die Epidermis, die eine Zunahme des Basalzellzyklus bedingt, gekennzeichnet. Zusätzlich sind hyperkeratotische und parakeratotische Zellen anwesend. Der Ausdruck "Keratosis", "Basalzellkarzinom", "Plattenepithelkarzinom" und "Keratinisierungsstörungen" bezieht sich auf hyperproliferative Hauterkrankungen, bei denen der Regulierungsmechanismus für die Proliferation und Differenzierung der Hautzellen unterbrochen ist.

Die Verbindungen der Formel I sind wirksam als Antagonisten der Hauthyperproliferation, d. h. als Mittel, die die Hyperproliferation menschlicher Keratinozyten hemmen. Die Verbindungen sind infolgedessen als Mittel zur Behandlung hyperproliferativer Hauterkrankungen wie Psoriasis, Basalzellkarzinomen, Keratinisierungsstörungen und Keratosis geeignet. Zur Behandlung dieser Krankheiten können die Verbindungen der Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden, wobei sie entweder alleine in Form der Monotherapie oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen eingesetzt werden können.

Des weiteren zu nennen sind durch chirurgische Maßnahmen wie PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) oder Bypass-Operationen ausgelöste hyperproliferative Gefäßerkrankungen wie Stenosen und Gefäßverschlüsse, die auf der Proliferation glatter Muskelzellen beruhen. Wie eingangs erwähnt läßt sich diese Zellproliferation bekanntlich durch HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren vom Mevinolintyp, wie Lovastatin, unterdrücken. Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolsynthese sind auch die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Behandlung und Prophylaxe dieser Erkrankungen, wobei sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten Wirkstoffen, wie z. B. intravenös appliziertes Heparin, vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden können.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I ist die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden. Die Gallensteinbildung wird dadurch ausgelöst, daß die Cholesterolkonzentration in der Galle die maximale Löslichkeit des Cholesterols in der Gallenflüssigkeit überschreitet, wodurch es zur Ausfällung des Cholesterols in Form von Gallensteinen kommt. Lipidsenker aus der Klasse der Fibrate führen zu einer erhöhten Ausscheidung von Neutralsteroiden über die Galle und erhöhen die Neigung zur Gallensteinbildung.

Im Gegensatz dazu führen Cholesterolsynthetasehemmer wie Lovastatin oder Pravastatin zu keiner erhöhten Gallensteinbildung, sondern können im Gegenteil eine Reduktion der Cholesterolkonzentration in der Galle bewirken und damit den sogenannten lithogenen Index, ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Gallensteinbildung, vermindern. Dies ist beschrieben in Gut 31, 348–350 [1990] sowie in Z. Gastroenterol. 29, 242–245 [1991].

Darüber hinaus ist in Gastroenterology 102, Nr. 4, Pt. 2, A 319 [1992] die Wirksamkeit von Lovastatin bei der Auflösung von Gallensteinen, insbesondere in Kombination mit Ursodeoxycholsäure beschrieben. Aufgrund ihrer Wirkungsweise sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I deshalb auch für die Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden von Bedeutung. Sie können dabei entweder allein oder in Kombination mit bekannten Therapien wie beispielsweise der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure oder der Schockwellenlithotripsie vorzugsweise in oraler Applikation Verwendung finden.

Schließlich sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I geeignet zur Therapie von Infektionen durch pathogene Pilze wie z. B. *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium* sp., *Cladosporium* sp. und andere. Wie bereits eingangs erwähnt ist das Endprodukt der Sterolsynthese im Pilzorganismus nicht Cholesterin, sondern das für die Integrität und Funktion der Pilzzellmembranen essentielle Ergosterin. Die Inhibierung der Ergosterolsynthese führt deshalb zu Wachstumsstörungen und gegebenenfalls zur Abtötung der Pilzorganismen.

Zur Behandlung von Mykosen können die Verbindungen der allgemeinen Formel I entweder oral oder topisch appliziert werden. Dabei können sie entweder alleine oder in Kombination mit bekannten antimykotischen Wirkstoffen eingesetzt werden, insbesondere mit solchen, die in andere Stufen der Sterolsynthese eingreifen, wie beispielsweise den Squalen-Epoxidasehemmern Terbinafin und Naftifin oder den Lanosterol-14 α -Demethylaseinhibitoren vom Azol-Typ wie beispielsweise Ketoconazol und Fluconazol.

Eine weitere Verwendungsmöglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I betrifft die Anwendung in der Geflügelhaltung. Die Senkung des Cholesterolgehaltes von Eiern durch Verabreichung des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors Lovastatin an Legehennen ist beschrieben (FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543 [1990]). Die Erzeugung cholesterolärmer Eier ist von Interesse, da die Cholesterolbelastung des Körpers durch Eier mit reduziertem Cholesterolgehalt ohne eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten vermindert werden kann.

Aufgrund ihrer inhibitorischen Wirkung auf die Cholesterolsynthese können die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolärmer Eier Verwendung finden, wobei die Substanzen vorzugsweise als Zusatz zum Futter verabreicht werden.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde nach folgenden Methoden bestimmt:

5 I. Messung der Hemmung des ^{14}C -Acetat-Einbaus in die mit Digitonin fällbaren Steroide

Methode

10 Humane Hepatoma-Zellen (HEP-G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxid, Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200 $\mu\text{Mol/l}$ 2- ^{14}C -Acetat für weitere zwei Stunden bei 37°C im Brutschrank weiterinkubiert.

15 Nach Ablösung der Zellen und Verseifen der Sterolester werden nach Extraktion Sterole mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in digitoninfällbare Sterole eingebaute ^{14}C -Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

20 Die Untersuchung der Hemmwirkung wurde bei Testkonzentrationen von 10^{-7} Mol/l und 10^{-8} Mol/l durchgeführt. Beispielhaft werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (1) bis (9) der allgemeinen Formel I bei diesen Testkonzentrationen angegeben:

- (1) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin,
- (2) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(3-hydroxypropyl)methylaminomethylphenyl]piperidin,
- (3) = 4-(4-Aminocarbonylmethyl-methylaminomethylphenyl)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,
- (4) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(2-hydroxyethyl)methylaminoethyl)phenyl]piperidin,
- (5) = 4-[4-(2-Aminocarbonylmethyl-methylaminoethyl)phenyl]-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,
- (6) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(3-hydroxypropyl)methylaminoethyl)phenyl]piperidin,
- (7) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]piperidin,
- (8) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin,
- (9) = 1-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin.

35 Die Prozentwerte, um die die obigen Verbindungen den ^{14}C -Acetat-Einbau hemmen, sind in der folgenden Tabelle angegeben:

	Verbindung	10^{-7} Mol/l	10^{-8} Mol/l
40	(1)	-81	-51
	(2)	-73	-32
	(3)	-48	-15
45	(4)	-55	-21
	(5)	-49	-23
	(6)	-54	-13
50	(7)	-89	-62
	(8)	-77	-42
	(9)	-89	-70

55 Wie eingangs erwähnt, sind in der Literatur vereinzelt Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase beschrieben, die sich jedoch strukturell sehr stark von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I unterscheiden. Die zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I strukturell nächstverwandten Verbindungen sind in der EP 04 68 457 A1 beschrieben. Zum Vergleich wurde deshalb das Beispiel 1 dieser Publikation nach der oben beschriebenen Bestimmungsmethode in Testkonzentrationen von 10^{-5} Mol/l und 10^{-6} Mol/l geprüft. Die dabei gefundenen Hemmwerte von 41% bzw. 13% zeigen, daß diese Verbindungen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I deutlich unterlegen sind.

65 II. Messung der in-vivo-Wirkung an der Ratte nach oraler Gabe

Die Inhibition des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase bewirkt eine Erhöhung der 2,3-Epoxisqua-

lenspiegel in Leber und Plasma. Die Menge an gebildetem 2,3-Epoxisqualen dient daher als direktes Maß für die Wirkstärke am Ganztier. Die Bestimmung wird nach folgender Methode durchgeführt:

Männlichen Wistar-Ratten (160–190 g Körpergewicht) wird die in 1,5%iger wäßriger Methylcellulose suspenzierte Prüfsubstanz via Schlundsonde appliziert. 5 Stunden nach Applikation wird Blut retroorbital aus dem Venenplexus gewonnen. Plasma wird nach der Methode von Bligh und Dyer (Canad. J. Biochem. Physiol. 37, 912, [1959]) aufgearbeitet, über eine Vorsäule gereinigt und danach mittels HPLC analysiert. Die erhaltenen Peaks werden über Eichsubstanzen identifiziert und quantifiziert. Ein interner Standard dient der Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Die Untersuchungen wurden mit Konzentrationen von 0,1 bzw. 1,0 mg/kg durchgeführt. In der folgenden Tabelle sind beispielhaft die Ergebnisse für die vorstehend erwähnten Substanzen (1), (2) und (5) bis (9) zusammengefaßt.

2,3-Epoxisqualen-Konzentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) im Plasma (Ratte)

mg/kg	0,1	1,0	
(1)	1,03	3,31	
(2)	0,08	0,75	20
(5)	0,47	0,42	
(6)	0,25	0,88	
(7)	0,11	5,76	25
(8)	1,23	6,43	
(9)	0,92	5,25	30

Bei den Kontrolltieren treten unter den Versuchsbedingungen keine meßbaren 2,3-Epoxisqualenspiegel auf.

Von keinem der in der Literatur beschriebenen Inhibitoren des Enzyms 2,3-Epoxisqualen-Lanosterol-Cyclase ist bisher eine Inhibierung der Cholesterolsynthetase am Ganztier beschrieben.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen für die orale, rektale und topische Verabreichung einarbeiten.

Formulierungen für die orale Verabreichung umfassen beispielsweise Tabletten, Dragees und Kapseln, für die rektale Verabreichung kommen vorzugsweise Suppositorien in Betracht. Die Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 1200 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht, bevorzugt ist jedoch eine Tagesdosis von 5 bis 100 mg für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Bei topischer Anwendung können die Verbindungen in Zubereitungen, die etwa 1 bis 1000 mg, insbesondere 10 bis 300 mg Wirkstoff pro Tag enthalten, verabreicht werden. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Topische Formulierungen umfassen Gele, Cremes, Lotionen, Salben, Puder, Aerosole und andere herkömmliche Formulierungen zur Anwendung von Heilmitteln auf der Haut. Die Wirkstoffmenge für die topische Anwendung beträgt 1 bis 50 mg pro Gramm Formulierung, vorzugsweise jedoch 5 bis 20 mg pro Gramm Formulierung. Neben der Anwendung auf der Haut können die topischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung auch angewandt werden bei der Behandlung von Schleimhäuten, die der topischen Behandlung zugänglich sind. Beispielsweise können die topischen Formulierungen auf die Schleimhäute des Mundes, des unteren Colons und andere aufgebracht werden.

Zur Anwendung in der Geflügelzucht zur Erzeugung cholesterolärmer Eier werden die Wirkstoffe der allgemeinen Formel I den Tieren nach den üblichen Methoden als Zusatz zu geeigneten Futtermitteln verabreicht. Die Konzentration der Wirkstoffe im Fertigfutter beträgt normalerweise 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5%.

Die Wirkstoffe können als solche dem Futter zugesetzt werden. So enthalten die erfundungsgemäßen Futtermittel für Legehennen neben dem Wirkstoff und gegebenenfalls neben einer üblichen Vitamin-Mineral-Mischung beispielsweise Mais, Sojabohnenmehl, Fleischmehl, Futterfett und Sojaöl. Zu diesem Futter wird eine der eingangs erwähnten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff in einer Konzentration von 0,01 bis 1%, vorzugsweise jedoch 0,05 bis 0,5% zugemischt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Die angegebenen R_f-Werte wurden an Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt bestimmt und zwar an:

- a) Aluminiumoxid F-254 (Typ E)
- b) Kieselgel 60 F-254.

Beispiele zur Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel A

5

4-(4-Hydroxyphenyl)piperidin

21,4 g 4-Benzyl-4-piperidon (hergestellt aus Benzylbromid und 4-Bromphenol in Gegenwart von wäßrigerethanolischer Natronlauge, Schmelzpunkt: 62–64°C) werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei –75°C bis –65°C 51 ml zu einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei –75°C werden 15,4 g 1-Benzyl-4-piperidon in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird 4 Stunden nachgerührt, in Wasser eingerührt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 16,8 g N-Benzyl-4-(4-benzylxyphenyl)-4-hydroxypiperidin vom Schmelzpunkt 103–105°C.

15 Dieses Produkt wird zusammen mit 8,6 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol 3 Stunden am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Essigsäureethylester verdünnt, mit gesättigter Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach Waschen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (15,3 g) wird in 300 ml Essigsäureethylester/Methanol (1 : 1, v : v) suspendiert und in Gegenwart von 2,5 g 10%-iger Palladiumkohle hydriert (50°C, 5 bar, 3,5 Stunden). Dann wird vom Katalysator abgesaugt, eingedampft und der Rückstand mit Essigsäureethylester ausgekocht, abgesaugt und mit Essigsäureethylester und Ether gewaschen. Man erhält 7,4 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 224–226°C.

Auf analoge Weise wurde erhalten:

- 25 a) 4-[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]piperidin
aus 4-(2-Benzylxyethyl)brombenzol und 1-Benzyl-4-piperidon.
Farbloses Harz.
R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel, Toluol/Ethanol/konz. Ammoniak = 15 : 15 : 0,4, v : v : v)
b) 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin.
30 aus 4-(2-Dimethylaminoethyl)brombenzol und 1-Benzyl-4-piperidon.
Farbloses Harz.
R_f-Wert: 0,26 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester/Methanol = 1 : 1, v : v)

Beispiel B

35

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin

531 mg 4-(4-Hydroxyphenyl)piperidin und 1,1 ml Ethyldiisopropylamin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und es werden unter Eiskühlung 525 mg 4-Chlorbenzoylchlorid zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester ausgekocht und nach dem Abkühlen abgesaugt. Man erhält 520 mg (54,9% der Theorie) der Titelverbindung.

Auf analoge Weise wurden erhalten:

- 45 a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]piperidin
aus 4-[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]piperidin und 4-Chlorbenzoylchlorid.
Schmelzpunkt: 97–98°C.
b) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-phenylpiperidin
aus 4-Phenylpiperidin und 4-Chlorbenzoylchlorid.
50 Farblose Kristalle.

Beispiel C

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-chlormethylphenyl)piperidin

55

In eine Suspension von 18 g 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-phenylpiperidin, 14 g Paraformaldehyd und 14 g Zinkchlorid in 700 ml Methylenchlorid wird bei Raumtemperatur während 30 Minuten Chlorwasserstoff eingeleitet. Die klare Lösung wird über Nacht gerührt, in 800 ml Eiswasser eingerührt, die Methylenchloridphase abgetrennt und die Wasserphase mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Isopropanol = 15 : 1 bis 4 : 1, v : v) und aus Diisopropylether/Petrolether kristallisiert. Man erhält 12 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 94°C.

Beispiel D

65

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethyl)phenyl]-piperidin

653 mg 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]piperidin in 10 ml Methylenchlorid werden unter Eis-

kühlung mit 294 mg Methansulfonylchlorid versetzt. Nach Zutropfen von 385 mg Triethylamin wird eine Stunde nachgeführt. Es wird mit Methylenechlorid verdünnt, mit Eiswasser gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene gelbe Harz wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

5

Beispiele zur Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethyl)phenyl)piperidin

10

2 g (5,7 mMol) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-chlormethylphenyl)piperidin in 10 ml Ethanol werden mit 5 ml einer 40%-igen wässrigen Dimethylaminolösung versetzt und vier Stunden bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wird in 100 ml Wasser eingerührt, zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die organischen Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1, v : v) erhält man 1,6 g (79% der Theorie) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 91°C. ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃), Signale bei ppm: 1,6–2,0 (m, 4H); 2,2 (s, 6H); 2,7–3,1 (m, 3H); 3,4 (s, 2H); 3,85 und 4,85 (2m, 2H); 7,1–7,3 (m4, H); 7,4 (s, 4H).

Auf analoge Weise wurden erhalten:

15

a) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(3-hydroxypropyl)methylaminomethylphenyl]piperidin aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-chlormethylphenyl)piperidin und N-Methylpropanolamin.

20

Farbloses Öl.

R_f-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Essigsäureethylester)

25

b) 4-(4-Aminocarbonylmethyl-methylaminomethylphenyl)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-chlormethylphenyl)piperidin und Sarkosinamid.

Schmelzpunkt: 107°C.

25

c) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(2-hydroxyethyl))methylaminoethyl]phenyl)piperidin.

30

aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethyl)phenyl]piperidin und N-Methylethanolamin.

Farbloses Harz.

30

R_f-Wert: 0,14 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol = 3 : 1, v : v).

d) 4-[4-(2-Aminocarbonylmethyl-methylaminoethyl)phenyl]-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethyl)phenyl]piperidin und Sarkosinamid.

35

Schmelzpunkt: 122–124°C.

e) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-(3-hydroxypropyl))methylaminoethyl]phenyl)piperidin.

35

aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-methylsulfonyloxyethyl)phenyl]piperidin und N-Methyl-3-aminopropan-1-ol.

Farbloses Harz.

R_f-Wert: 0,15 (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol = 1 : 1, v : v).

40

Beispiel 2

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]-piperidin

45

520 mg (1,65 mMol) 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-hydroxyphenyl)piperidin, 312 mg (2,66 mMol) Diethylaminoethylchlorid-Hydrochlorid und 456 mg (3,3 mMol) Kaliumcarbonat werden in 5 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Aluminiumoxid, Petrolether/Essigsäureethylester = 5 : 1, v : v) erhält man 340 mg (70,8% der Theorie) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 53–55°C.

50

¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, DMSO-d₆), Signale bei ppm:

0,95 (t, 6H); 1,4–1,7 (m, 4H); 2,5 (q, 4H); 2,7 (t, 3H); 2,8–3,1 (m, 2H); 3,6 und 4,6 (2m, 2H); 3,95 (t, 2H); 6,8 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,5 (q, 4H).

55

Beispiel 3

1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin

60

1,51 g (6,5 mMol) 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin und 1,32 g (13 mMol) Triethylamin in 100 ml Ether werden unter Eiskühlung mit 1,25 g (7,15 mMol) 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt und es wird bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Nach Verdünnen mit Ether wird 20%-ige Sodalösung zugegeben, die Etherphase abgetrennt und die Wasserphase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Essigsäureethylester/Methanol = 3 : 2, v : v) erhält man 2,4 g (99,5% der Theorie) Kristalle vom Schmelzpunkt 68–71°C.

65

Auf analoge Weise wurden erhalten:

DE 44 07 139 A1

a) 1-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin
aus 4-[4-(2-Dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin und 4-Chlorbenzolsulfochlorid.
Schmelzpunkt: 117 – 120°C.

- 5 Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

Beispiel I

10 Tabletten mit 5 mg 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylamino-methylphenyl)piperidin

Zusammensetzung:

15 1 Tablette enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Milchzucker	148,0 mg
Kartoffelstärke	65,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Herstellungsverfahren

Aus Kartoffelstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz, Milchzucker und die restliche Kartoffelstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45°C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg
30 Stempel: 9 mm.

Beispiel II

Dragees mit 5 mg 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin

35 Die nach Beispiel I hergestellten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talcum besteht. Die fertigen Dragees werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

40 Drageegewicht: 300 mg.

Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylamino-methylphenyl)piperidin

45 Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	5,0 mg
Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)	<u>1695,0 mg</u>
	1700,0 mg

Herstellungsverfahren

55 Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse suspendiert. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht: 1,7 g.
60

Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin

Zusammensetzung:

5

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg	
Lactose	82,0 mg	
Stärke	82,0 mg	
Magnesiumstearat	1,0 mg	
	170,0 mg	

10

Herstellungsverfahren

15

Die Pulvermischung wird intensiv gemischt und auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

Beispiel V

20

Creme für die topische Verabreichung mit 1 g 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin

Eine Formulierung für die topische Verabreichung der Verbindungen der Formel I kann folgende Zusammensetzung aufweisen:

25

1. Wirkstoff	1,0 g	
2. Stearylalkohol	4,0 g	
3. Cetylalkohol	4,0 g	
4. Mineralöl	3,0 g	
5. Polysorbat 60	4,5 g	
6. Sorbitanstearat	4,5 g	
7. Propylenglycol	10,0 g	
8. Methylparaben	0,18 g	
9. Propylparaben	0,02 g	
10. Wasser, q. s., ad	100,00 g	

30

35

Die Bestandteile 2–6 werden auf 80°C erwärmt bis alles geschmolzen ist. Danach wird Bestandteil 1 in der ölichen Phase gelöst. Bestandteil 7 und 10 werden auf 90°C erwärmt und die Bestandteile 8 und 9 werden in der so erhaltenen wässrigen Phase gelöst. Danach wird die wässrige Phase zur Ölphase gegeben und rasch gerührt, so daß eine Emulsion erhalten wird. Danach läßt man langsam auf 50°C abkühlen um die Emulsion zu verfestigen. Unter weiterem Rühren wird das Präparat auf Raumtemperatur abgekühlt.

40

Das folgende Beispiel beschreibt die Herstellung eines Futtermittels für Legehennen:

45

Beispiel VI

50

Futtermittel für Legehennen, enthaltend als Wirkstoff
1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin

Mais	633 g/kg	
Sojabohnenmehl	260 g/kg	
Fleischmehl	40 g/kg	
Futterfett	25 g/kg	
Sojaöl	17 g/kg	
Bicalciumphosphat	12 g/kg	
Calciumcarbonat	6 g/kg	
Vitamin-Mineralstoffmischung	5 g/kg	
Wirkstoff	2 g/kg	

55

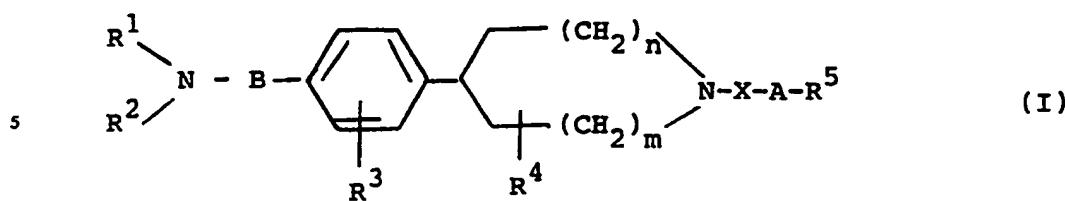
60

Diese Komponenten in den angegebenen Mengen ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

65

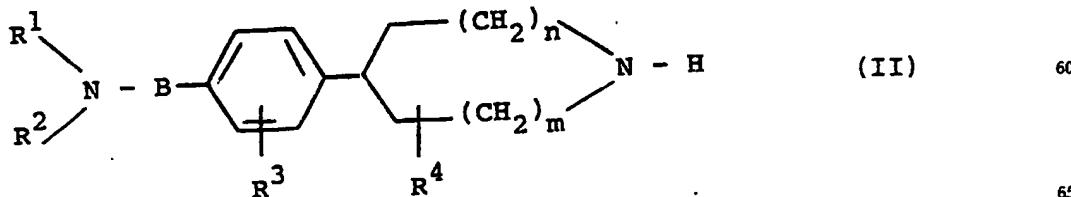
Patentansprüche

1. Aryl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I,



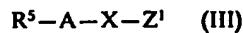
10 in der
n die Zahlen 1 oder 2,
m die Zahlen 0 oder 1,
A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen,
15 eine Alkenylengruppe mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkinylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,
B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist,
X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
20 R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder zwei Hydroxygruppen, eine Alkoxy- oder durch eine Alkylcarbonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann, durch eine Alkoxy carbonyloxygruppe, wobei die vorstehend erwähnten Substituenten nicht in Position 1 der Alkylgruppe gebunden sein können und zwei dieser Reste nicht an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sein können, sowie durch eine Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, oder
25 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, wobei in einem 6- oder 7-gliedrigen Ring eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann,
R³ und R⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
30 R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe, durch ein oder zwei Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl- oder Tetrahydronaphthylgruppe oder eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Alkylgruppe substituierte Thienylgruppe bedeuten,
35 wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten, und
wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können,
40 deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.
2. Aryl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
in der
45 n die Zahl 1,
m die Zahl 1,
A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,
B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an die Phenylgruppe gebunden ist,
50 X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
R¹ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen
R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Hydroxygruppen, eine Alkoxy- oder durch eine Alkylcarbonyloxygruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die vorstehend erwähnten Substituenten nicht in Position 1 der Alkylgruppe gebunden sein können und zwei dieser Reste nicht an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden sein können, sowie durch eine Aminocarbonyl- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, oder
55 R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Thiomorpholino gruppe,
R³ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
60 R⁴ ein Wasserstoffatom,
R⁵ ein Wasserstoffatom, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch ein 1 oder 2 Halogenatome oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,
wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten, und
65 wobei, sofern nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können und die vorstehend erwähnten Halogenatome jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom bedeuten können,

- deren Enantiomere, Diastereomere und deren Salze.
3. Aryl-1-azacycloalkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1,
in der
n die Zahl 1,
m die Zahl 1,
A eine Einfachbindung, eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,
B eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an die Phenylgruppe gebunden ist,
X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,
R¹ die Methyl- oder Ethylgruppe,
R² eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe, oder eine Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Hydroxygruppe nicht in Position 1 der Alkylgruppe gebunden sein kann,
R³ und R⁴ jeweils ein Wasserstoffatom,
R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls in 4-Stellung durch ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,
wobei A keine Einfachbindung sein kann, wenn X die Sulfonylgruppe und R⁵ ein Wasserstoffatom bedeuten,
und deren Salze.
4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
- (1) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-(4-dimethylaminomethylphenyl)piperidin,
(2) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(3-hydroxypropyl)methylaminomethylphenyl]piperidin,
(3) = 4-(4-Aminocarbonylmethyl-methylaminomethylphenyl)-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,
(4) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-((2-hydroxyethyl))methylaminoethyl)phenyl]piperidin,
(5) = 4-[4-(2-Aminocarbonylmethyl-methylaminoethyl)phenyl]-1-(4-chlorbenzoyl)piperidin,
(6) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-((3-hydroxypropyl))methylaminoethyl)phenyl]piperidin,
(7) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-diethylaminoethoxy)phenyl]piperidin,
(8) = 1-(4-Chlorbenzoyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethoxy)phenyl]piperidin,
(9) = 1-(4-Chlorbenzolsulfonyl)-4-[4-(2-dimethylaminoethyl)phenyl]piperidin
- und deren Salze.
5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Inhibition der Cholesterolsynthese, zur Behandlung oder Prophylaxe von Hyperlipidämien, zur Behandlung von Erkrankungen, die mit überhöhter Zellproliferation im Zusammenhang stehen, zur Prophylaxe und Behandlung von Gallensteinleiden oder zur Behandlung von Mykosen.
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Futtermittels für Legehennen zur Erzeugung cholesterolärmer Eier.
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, wobei im Falle eines 6- oder 7-gliedrigen Rings eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, darstellen und
B eine Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist, bedeutet,
eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der
R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-

gruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, wobei im Falle eines 6- oder 7-gliedrigen Rings eine Methylengruppe in 4-Position durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, darstellen,
 5 B eine Ethylen- oder Ethylenoxygruppe, wobei letztere über das Sauerstoffatom an den Phenylring gebunden ist, bedeutet und
 n, m, R³ und R⁴ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,
 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



10

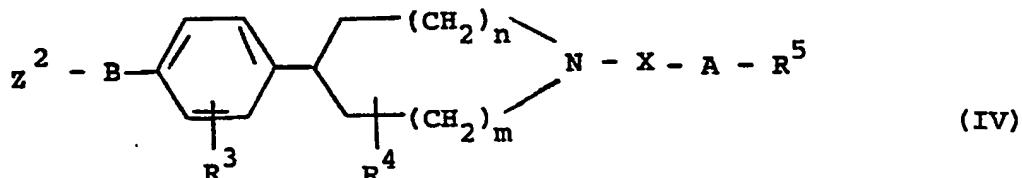
in der

A, X und R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und
 Z¹ eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

15

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Methylen- oder Ethylengruppe bedeutet,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel IV,

20



25

in der

n, m, A, X und R³ bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,
 B die Methylen- oder Ethylengruppe bedeutet und
 Z² eine reaktive Austrittsgruppe bedeutet,
 mit einem Amin der allgemeinen Formel V

35



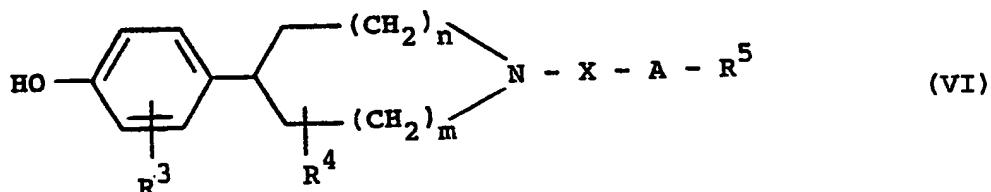
40

in der

R¹ und R² wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, umgesetzt wird oder
 c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen B die Ethylenoxygruppe bedeutet,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel VI,

45

50



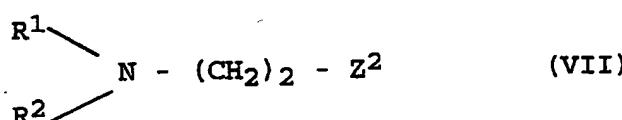
55

in der

n, m, A, X und R³ bis R⁵ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind,
 mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel VII,

60

65



in der

R¹ und R² wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind umgesetzt wird, und

DE 44 07 139 A1

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -